



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Maladie veineuse thromboembolique et COVID-19

Dominique Stephan, Mihaela Cordeanu, Corina Mirea, Gabrielle Salier, Marie Heitz, Hélène Lambach, Marion Pianezze, Anne-Sophie Frantz

Disponible sur internet le :
 12 août 2020

CHRU de Strasbourg, pôle cardiovasculaire, service hypertension artérielle, maladies vasculaires et pharmacologie clinique, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg, France

Correspondance :

Dominique Stephan, CHRU de Strasbourg, pôle cardiovasculaire, service hypertension artérielle, maladies vasculaires et pharmacologie clinique, 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg, France.
dominique.stephan@chru-strasbourg.fr

■ Points essentiels

L'infection COVID-19 s'accompagne d'un sur-risque thrombotique veineux mais également artériel et microvasculaire.

L'inflammation marquée des formes graves s'accompagne d'une augmentation des D-dimères qui pourrait constituer un indicateur du risque thrombotique.

Un patient COVID-19 avéré ou suspect présentant des signes cliniques évoquant une complication thrombotique veineuse doit être hospitalisé pour bilan diagnostique.

La réalisation d'une échographie-Doppler veineuse chez un patient COVID-19 avéré ou suspect nécessite la protection de l'opérateur et la désinfection du matériel postérieurement à l'examen. L'angioscanner pulmonaire est l'examen de choix chez le patient COVID-19 suspect d'embolie pulmonaire.

Un traitement anticoagulant prophylactique est indiqué chez tout patient COVID-19 hospitalisé.

Un traitement anticoagulant prophylactique renforcé est proposé chez les patients COVID-19 additionnant des facteurs de risque de thrombose veineuse et notamment obèses.

La prolongation du traitement anticoagulant prophylactique après la sortie de l'hôpital est proposée chez les malades COVID-19 additionnant des facteurs de risque de thrombose veineuse.

Le traitement anticoagulant curatif fait appel aux héparines de bas poids moléculaire, anticoagulants oraux directs ou antivitamines K pendant une durée de trois à six mois.

Une attention particulière doit être portée aux risques d'interactions entre anticoagulants et médicaments de l'infection COVID-19 (ex antirétroviraux ou anti-cytokines).

■ Key points

Venous thromboembolic disease and COVID-19

COVID-19 is associated with higher risk of venous thrombosis but also arterial and microvascular. Marked inflammation in severe forms is associated with an increase in D-dimer level, which could be an indicator of the thrombotic risk.

A confirmed or suspected COVID-19 patient with clinical signs suggesting a venous thrombotic event should be hospitalized for diagnostic assessment.

Performing a venous Doppler ultrasound in a confirmed or suspected COVID-19 patient requires operator protection and disinfection of the ultrasound equipment after the examination.

Computed tomography pulmonary angiogram (CTPA) is the examination of choice in COVID-19 patients with suspected pulmonary embolism.

Thromboprophylaxis prophylactic anticoagulation is suggested in all hospitalized COVID-19 patients.

High-dose thromboprophylaxis proposed in COVID-19 patients with additional risk factor for venous thrombosis and in particular obese.

Extension of prophylactic anticoagulant therapy after hospital discharge is proposed for COVID-19 patients adding risk factors for venous thrombosis.

Therapeutic anticoagulation relies low molecular weight heparin, direct oral anticoagulants or antivitamin K for a duration of three to six months.

Particular attention must be paid to the risk of drug interactions between anticoagulants and pharmacological treatments of COVID-19 infection (e.g., antiretroviral or anti-cytokines agents).

Maladie veineuse thromboembolique (MVTE) et infection à SARS-CoV-2

Épidémiologie

Le virus SARS-CoV-2 est un virus à ARN simple brin de la famille des coronaviridae qui entraîne la maladie pour laquelle l'OMS a proposé l'acronyme COVID-19, contraction de *coronavirus disease-2019*. Ce virus a émergé en Chine à Wuhan dans la province du Hubei fin 2019. L'infection engendrée par le SARS-CoV-2 se résume dans la plupart des cas à un syndrome grippal mais 5 à 10 % des patients développent un syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) menant à une hospitalisation [1]. À côté de l'infection respiratoire, le potentiel pro-thrombotique du virus a fait l'objet de descriptions de cas ou de séries de cas et des hypothèses physiopathologiques ont été formulées. Des premiers cas d'embolie pulmonaire ont été signalés chez des patients de Wuhan hospitalisés en unité de soins intensifs dont l'état respiratoire s'était dégradé secondairement [2]. L'étude rétrospective portant sur 1008 patients de Wuhan, fait état de 10 diagnostics d'embolie pulmonaire confirmés par angioscanner [3]. Dans une étude portant sur 191 patients hospitalisés dans cette même ville, les auteurs montraient qu'environ 90 % des patients hospitalisés atteints de pneumonie avaient une activité pro-thrombotique accrue si on en jugeait par l'augmentation des taux de D-dimères [4]. Dans cette étude, les auteurs ont montré qu'un taux de D-dimères élevé (supérieur à 1000 µg/L) était associé à une issue fatale de COVID-19.

D'autres facteurs de gravité de l'infection COVID-19 ont par ailleurs été identifiés tels l'âge, la surcharge pondérale ou l'obésité qui sont également des facteurs de risque de MVTE. Dans une autre cohorte rétrospective chinoise de 81 patients hospitalisés en thérapie intensive à Wuhan pour une pneumopathie COVID-19 et ne recevant pas de thromboprophylaxie, les auteurs ont systématiquement recherchés la thrombose veineuse profonde (TVP) par écho-Doppler veineux, montrant une incidence de 25 % de la TVP [5]. Dans une série rétrospective de 1099 patients COVID chinois hospitalisés, 40 % des malades avait un score de Padoue supérieur ou égal à 4, ce qui correspondait à un risque thrombotique veineux élevé [6]. Seulement 7 % de la cohorte recevait une prophylaxie anti-thrombotique. Enfin, dans cette cohorte, le risque élevé de MVTE était également associé à un risque de saignement majoré soulignant le bénéfice mais également le risque du traitement anticoagulant chez ces patients [6].

Avec la propagation de la pandémie en Europe et aux États-Unis, il est apparu que la maladie COVID-19 pouvait être associée à un sur-risque de thrombose : thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs et embolie pulmonaire (EP) mais également thrombose artérielle et thrombose microvasculaire. Des observations de malades thrombosant sous traitement anticoagulant au moins prophylactique ont été rapportées [7]. La prophylaxie s'est imposée chez tous patients COVID hospitalisés et elle est discutée chez les patients COVID ambulatoire. Des

propositions relevant du consensus d'experts préconisent le renforcement de la prophylaxie en cas de facteurs de risque associés. Des essais cliniques de prophylaxie renforcée et/ou prolongée chez les patients COVID-19 vont débiter au moment où nous écrivons ces lignes.

Mécanisme de l'hypercoagulabilité

Le mécanisme par lequel l'infection à SARS-CoV-2 induit une hypercoagulabilité n'est pas connue avec précision. L'inflammation est souvent marquée dans l'infection COVID, notamment dans les formes sévères, conduisant à des élévations parfois considérables des D-dimères (> 10 000 µg/L), du fibrinogène (> 8 g/L) et de la CRP (> 100 mg/L). Pour certains auteurs, l'activation de la coagulation dans les formes graves serait comparable à un tableau de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) avec thrombocytopenie, consommation des protéines de la coagulation, tableau clinique de microangiopathie thrombotique (MAT) et élévation des D-dimères.

Trois cas de patients atteints de COVID-19, hospitalisés en soins intensifs en Chine ont été suspectés d'avoir présenté un syndrome des antiphospholipides (SAPL) [8]. Il s'agissait de patients victimes de thromboses artérielles avec infarctus multi-viscéraux. Ces trois patients étaient porteurs d'IgA anticardiolipine et d'IgA et IgG anti-β2-glycoprotéine I. La recherche d'un anticoagulant circulant était négative chez ces trois patients. Les états inflammatoires ou infectieux peuvent conduire à une positivité transitoire des anticorps anticardiolipides ou d'un anticoagulant circulant de type lupique qui contribuent alors à majorer le risque thrombotique. Cependant, les critères de classification du SAPL, dits « critères de Sydney » (2006) rappellent qu'une confirmation de la positivité des anticorps doit être réalisée douze semaines au moins après l'épisode aigu par les techniques adaptées [9]. Par ailleurs, un état thrombotique chez un patient COVID singulièrement si la thrombose est artérielle et multifocale doit amener à discuter les diagnostics différentiels que sont la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), la thrombocytopenie induite par l'héparine (TIH) et la microangiopathie thrombotique.

Des lésions engendrées par le virus au niveau des cellules endothéliales pourraient également jouer un rôle dans le sur-risque de thrombose chez les malades COVID. Le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules via l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qui se localise le plus souvent au niveau des cellules épithéliales alvéolaires puis des cellules endothéliales, du cœur, des reins et de l'intestin [10]. Dans les modèles expérimentaux d'infection aux SARS-CoV, la liaison de la protéine virale spike à l'ACE2 diminue l'expression de cette enzyme et active le système rénine-angiotensine (SRA) qui produit l'angiotensine 2, un peptide vasoconstricteur et pro-inflammatoire. L'activation du SRA favorise l'adhésion et l'agrégation plaquettaires et augmente le risque d'embolie pulmonaire, l'hypertension et la fibrose [10].

Moyens diagnostiques de la MVTE

La pandémie COVID-19 crée une situation sanitaire inédite qui bouleverse les prises en charge habituelles des patients. La forte contagiosité du virus et la gravité de certaines formes respiratoires imposent de limiter au maximum le contact avec un patient infecté ou suspect de l'être. Cette précaution s'applique au diagnostic des pathologies associées au COVID-19 comme aux solutions thérapeutiques choisies. À titre d'exemple, choisir une stratégie thérapeutique qui réclame le moins de contrôle biologique limite l'exposition des soignants ou préleveurs à un malade infecté. Dans la mesure où il n'y a pas pour l'instant de stratégie validée, nous proposons un arbre décisionnel mis en œuvre dans notre centre hospitalier et repris sur le site de la Société française de médecine vasculaire [11].

L'échographie-Doppler veineux

Une échographie-Doppler (ED) des veines des membres inférieurs est un examen qui explore non seulement les veines fémorales et poplitées mais également les veines surales, les veines iliaques de manière bilatérale et la veine cave inférieure [12]. C'est un examen d'une vingtaine de minutes dont la durée peut être allongée chez certains patients, obèses ou à faible mobilité qui ne peuvent maintenir la position assise pour l'examen des veines jambières. La longueur de l'examen expose naturellement l'examineur au risque infectieux. Une alternative envisagée pour le dépistage de la TVP des membres inférieurs chez des patients COVID-19, notamment en réanimation est l'ED dite 4 points de compression (veines fémorales communes à l'aîne et veine poplitée dans le creux poplité à droite et à gauche). Cette technique utilisée dans les services d'urgence n'est cependant pas complètement validée [13]. La priorité pour l'examineur reste donc de réduire au maximum la durée de l'examen et donc de l'exposition au risque infectieux.

Évaluer l'urgence de la demande

Avant la réalisation d'une ED, qu'il s'agisse d'une ED veineuse ou artérielle, il convient d'en évaluer l'urgence (figure 1). Certains examens sont différables car ils n'entraîneront pas de modification radicale ou urgente de la prise en charge thérapeutique. Il s'agit d'une suspicion de thrombose veineuse profonde (TVP) chez un patient ayant une autre indication d'anticoagulation, d'une embolie pulmonaire confirmée par angioscanner, d'un contrôle de TVP sans nouveau signe clinique ou d'un bilan d'insuffisance veineuse même en présence d'un trouble trophique veineux.

D'autres demandes sont urgentes, non différables mais l'ED peut être remplacé par un autre examen tel le scanner qui expose moins l'opérateur au risque de contamination. Cependant, cette attitude est dépendante également des moyens d'exploration sur site et de l'identification d'un parcours patient atteint de COVID-19 pour la filière d'imagerie.

Enfin, l'ED veineux doit être réalisé sans délai en cas de suspicion de TVP chez un patient n'ayant pas d'autre indication

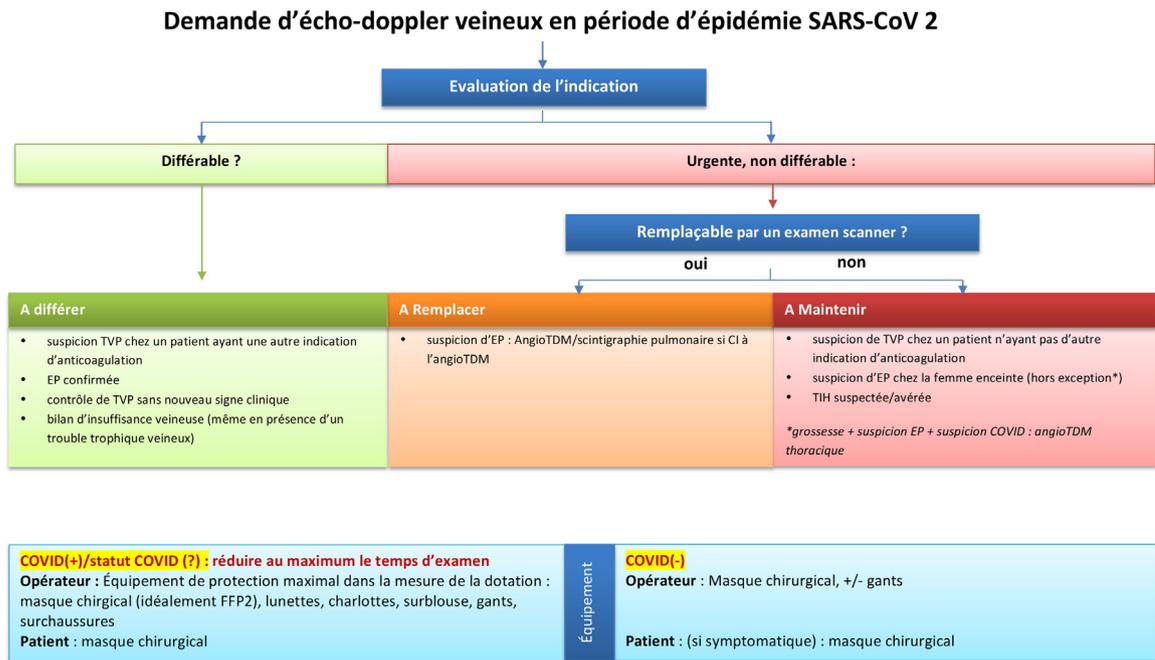


FIGURE 1
Demande d'écho-Doppler veineux en période d'épidémie SARS-CoV 2

d'anticoagulation, de suspicion d'EP chez la femme enceinte ou de thrombopénie induite par l'héparine suspectée ou avérée. Chez la femme enceinte atteinte de COVID et chez laquelle une EP est suspectée, il faut réaliser un angioscanner.

Protection de l'examineur

Il est variable selon le statut du patient. Chez les patients COVID positifs ou COVID suspects, l'équipement de protection doit être maximal dans la mesure de la dotation avec masque chirurgical (idéalement FFP2), lunettes, charlottes, surblouse, gants, surchaussures. Le patient doit porter un masque chirurgical. Chez les patients COVID négatifs avérés, nous recommandons le port du masque chirurgical et de gants pour l'examineur. Il est préférable d'utiliser un appareil dédié à l'examen des patients COVID lorsque cela est possible. La sonde doit être protégée par un film plastique à usage unique. L'échographe doit être désinfecté après chaque usage : sondes, clavier et écran.

Prévention et traitement de la MVTE

Tout événement médical aigu conduisant à une réduction de mobilité comporte un risque de survenue d'une thrombose veineuse profonde (TVP). L'infection COVID constitue un état inflammatoire et infectieux qui favorise la MVTE. L'âge supérieur ou égal à 75 ans, l'existence d'antécédents thromboemboliques veineux, l'obésité, un cancer actif, une insuffisance cardiaque ou respiratoire sont également des facteurs de risque de TVP qui s'ajoutent au risque propre de l'infection virale. Le risque de survenue de maladie thromboembolique veineuse dans un

contexte de pathologie aiguë a été également documenté en médecine ambulatoire où il est proche de celui observé en milieu médical hospitalier. Des mesures de prophylaxie peuvent donc être discutées chez des patients COVID-19 ambulatoires. Actuellement, l'hypothèse d'un sur-risque thrombotique de COVID-19 est basée sur la description de cas ou de séries de cas. Klok et al. ont montré, dans une cohorte de 184 patients hollandais hospitalisés en réanimation et recevant un traitement anticoagulant au moins à dose prophylactique, la survenue d'une épisode thromboembolique veineux chez 27 % des patients et d'une thrombose artérielle chez 3,7 % d'entre eux [7]. Dans une cohorte rétrospective chinoise de 81 patients hospitalisés en thérapie intensive à Wuhan, Cui et al. montrent qu'une concentration de D-dimères supérieure à 1500 µg/L était associée à la présence d'une MVTE avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 88,5 % soit une valeur prédictive négative de 94,7 % [6]. Le taux des D-dimères, considérés comme marqueurs du risque de létalité pour certains, est un marqueur du risque thrombotique que certaines équipes en réanimation ont choisi de monitorer afin d'adapter la posologie du traitement anticoagulant prophylactique. À ce titre, l'International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) a publié un algorithme de prise en charge du malade COVID-19 uniquement basé sur des tests de laboratoire dont les D-dimères [14].

Prophylaxie

L'ensemble des sociétés savantes stipulent dans leurs recommandations actuelles que tous les patients y compris les malades non

critiques qui nécessitent une hospitalisation pour une infection à COVID-19 doivent recevoir une dose prophylactique d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou de fondaparinux, sauf s'ils ont des contre-indications (saignement actif et numération plaquettaire $< 25 \times 10^9/L$) [14-16]. Ce traitement peut consister en enoxaparine 4000 UI/24 h SC ou tinzaparine 3500 UI/24 h SC. Le fondaparinux 2,5 mg/24 h SC est une alternative si la clairance de la créatinine (ClCr) est supérieure à 50 mL/min. En présence d'une insuffisance rénale sévère, on peut proposer comme alternative à la l'héparine calcique peu maniable : l'enoxaparine 2000 UI/24 h SC. Chez les patients ayant des antécédents de thrombocytopenie induite par l'héparine (TIH), il est recommandé d'utiliser le danaparoiide sodique. La question d'une prophylaxie renforcée se pose pour des patients à risque majoré notamment chez les patients en surcharge pondérale ou obèses qui sont sur représentés chez les malades COVID-19 en unités de soins intensifs. En cas de risque thrombotique majoré, il est proposé de prescrire une prophylaxie renforcée par HBPM aux doses suivantes : enoxaparine 4000 UI/12 h SC ou 6000 UI/12 h SC si poids > 120 kg. En cas d'insuffisance rénale (ClCr < 30 mL/min), il est proposé de prescrire de l'héparine non fractionnée (HNF) à la dose de 200 UI/kg/24 h [15]. Certains proposent une anticoagulation prophylactique chez des patients de réanimation, en dehors de manifestations thrombotiques avérées, chez lesquels le syndrome inflammatoire est particulièrement marqué (fibrinogène > 8 g/L ou d-dimères > 3000 µg/L) [15] ou devant la suspicion d'un anticoagulant circulant sur l'allongement spontané du TCA $> 1,2$. L'essai clinique COVI-DOSE qui va débiter en France, va comparer l'efficacité d'une posologie d'HBPM augmentée ajustée au poids comparativement à une posologie prophylactique plus faible (intermédiaire ou standard) [17].

La question de poursuivre la thromboprophylaxie de la MVTE, une fois le patient sorti de l'hôpital, se pose notamment pour la catégorie des patients à risque majoré. La poursuite d'une HBPM jusqu'à 14 jours au total, hospitalisation comprise, chez les patients associant au moins deux facteurs de risque de MVTE est une option validée chez des patients non COVID dans l'essai MEDENOX [18]. Chez des patients non COVID, l'essai clinique APEX a comparé un AOD, le betrixaban (non disponible en France) à l'enoxaparine 4000 UI/24 h SC, le betrixaban (80 mg/24 h PO) administré pendant 35 à 42 jours a montré une efficacité supérieure à l'HBPM sur la prévention des événements thromboemboliques, sans excès d'hémorragie [19]. La prescription d'un AOD à titre prophylactique à l'avantage sur l'HBPM injectable d'éviter le déplacement à domicile d'une infirmière chez les patients incapables de réaliser les

auto-injections. Faute de preuves établies sur la pertinence d'une telle stratégie dans le COVID-19, un essai clinique va débiter en France qui va comparer une dose de 10 mg de rivaroxaban versus pas de traitement chez des malades COVID-19 avec au moins l'un des critères suivants : âge > 75 ans, antécédents de MVTE ou de cancer, D-dimères > 1000 µg/L, insuffisance cardiaque ou respiratoire [20].

Traitement curatif

La survenue d'un épisode thrombotique veineux chez un patient COVID-19 avéré ou suspect doit nécessiter l'hospitalisation afin de réaliser les examens du diagnostic et notamment le frottis s'il n'a pas été fait, le scanner pulmonaire ou l'angioscanner si une EP est suspectée et le bilan biologique. Il faut recourir à l'HBPM ou à l'HNF (si ClCr < 30 mL/min) en raison de la demi-vie plus courte et du nombre limité d'interactions médicamenteuses de ces molécules. En outre, l'héparine aurait des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient être un avantage supplémentaire dans l'infection COVID où les taux de cytokines pro-inflammatoires sont nettement élevés. Un relais sera pris par un AOD ou la warfarine. Les AOD ont l'avantage de ne pas nécessiter le contrôle de l'effet anticoagulant par la réalisation d'INR qui oblige le malade à se déplacer dans un laboratoire avec les mesures de protection nécessaires. Cependant, il faut s'assurer de la normalité du bilan hépatique avant leur prescription.

La prescription d'anticoagulant oral expose à des interactions médicamenteuses qui doivent être rappelées. En effet, plusieurs médicaments sont à l'étude pour le traitement de l'infection COVID-19 et ces médicaments comportent potentiellement des interactions. Le sarilumab (KEVZARA) et le tolicizumab (ROACTEMRA) anticorps monoclonaux anti-IL6, peuvent augmenter l'activité enzymatique du cytochrome P450. L'apixaban (Eliquis®) et le rivaroxaban (Xarelto®) ne doivent pas être utilisés avec ces médicaments et des doses plus élevées de warfarine peuvent être nécessaires pour obtenir un INR thérapeutique. L'atazanavir et le lopinavir/ritonavir augmentent les concentrations plasmatiques d'apixaban et de rivaroxaban et diminuent le métabolite actif du clopidogrel et du prasugrel. Une liste exhaustive des interactions médicamenteuses figure sur le site : « Interactions with experimental COVID-19 therapies » du Liverpool Drug Interactions Group [21].

S'agissant d'un événement thromboembolique veineux survenu dans un contexte provoqué par l'infection, la durée du traitement anticoagulant après un épisode confirmé de MVTE chez un patient COVID est de trois à 6 mois.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, China Novel Coronavirus Investigating and Research Team, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33.
- [2] Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2(2):e200067.
- [3] Chen N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
- [4] Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
- [5] Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020. doi: 10.1111/jth.14830 [Accepted Author Manuscript].
- [6] Wang T, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol* 2020. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5 [Published online April 9, 2020].
- [7] Klok FA, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Res* 2020. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013 [0049-3848].
- [8] Zhang Y, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
- [9] Miryakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid-syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295.
- [10] Tignanelli GJ, et al. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? *Lancet Resp* <http://www.thelancet.com/respiratory>. [Published online March 26, 2020]. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30153-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30153-3).
- [11] https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/demande_echo-vasculaire_covid-19_protocole_chu_strasbourg.pdf.
- [12] Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikar S, Hertzberg BS, et al. Multidisciplinary recommendations from the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. Ultrasound for lower extremity deep venous thrombosis. *Circulation* 2018;137:1505-1515.
- [13] Bernardi E, et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(14):1653-2165.
- [14] Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020. doi: 10.1111/jth.14810 [Accepted Author Manuscript].
- [15] Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec covid-19 et surveillance de l'hémostase propositions du GIHP et du GFHT. file:///C:/Users/Home/Desktop/COVID%2019/COVID-19 %20GIHP-GFHT-3 %20avril%20final.pdf. [Consulté le 12 avril 2020].
- [16] https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/sfmv_propositions_mtev_covid-19_texte.pdf.
- [17] Efficacité d'une posologie d'HBPM augmentée ajustée au poids comparativement à une posologie prophylactique plus faible (intermédiaire ou standard), sur la survenue d'événements thromboemboliques veineux chez les patients atteints de COVID-19 hospitalisés : essai multicentrique randomisé en ouvert COVI-DOSE. Coordonnateur Pr S. ZUILLY, CHRU-Nancy.
- [18] Samama M, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
- [19] Cohen T, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2016;375:534-44.
- [20] Efficacité d'une dose de 10 mg de rivaroxaban versus pas de traitement chez des malades COVID-19 avec au moins l'un des critères suivants : âge > 75 ans, antécédents de MVTE ou de cancer, D-dimères > 1000 µg/L, insuffisance cardiaque ou respiratoire, sur la survenue d'événements thromboemboliques veineux chez les patients atteints de COVID-19, essai multicentrique, randomisé en ouvert. Coordonnateur Pr O. SANCHEZ, Hôpital Européen Georges-Pompidou.
- [21] <https://www.covid19-druginteractions.org/>.